

**Взаємозв'язок рівня фракталкіну з модифікованими і немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин**

Лопіна Н.А.

*Харківський національний медичний університет*

**Резюме**

**Мета дослідження** – оцінити взаємозв'язок рівня фракталкіну з модифікованими і немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, а також з вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин.

**Матеріали і методи:** було обстежено 131 пацієнт з ішемічною хворобою серця (ІХС). В залежності від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу хворі ІХС були розподілені на 2 групи: 1-а група (n= 70) – хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група (n= 61) - хворі ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Усім хворим для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх хворих оцінювалися антропометричні дані, рівні фракталкіну, показники ліпідного та вуглеводного обмінів.

**Результати.** В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС як з супутнім ЦД 2-го типу, так и без, підвищені рівні фракталкіну вірогідно у порівнянні з групою контролю. У хворих з наявністю гемодинамічно значущих стенозів, дифузного ураження коронарних артерій як з супутнім ЦД 2-го типу, так и без рівні фракталкіну були вірогідно вище, ніж у хворих без дифузного ураження коронарних артерій. При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з немодифікованими факторами ризику було встановлено наявність кореляційного зв'язку з віком та стажем ІХС, невірогідно - зі стажем ЦД. При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з антропометричними показниками було встановлено наявність слабого позитивного кореляційного зв'язку з вагою, об'ємом стегон, співвідношенням об'єму талії та стегон, середнього - з об'ємом талії, що підтверджує думку про збільшення синтезу фракталкіну адіпоцитами при абдомінальному ожирінні. Було встановлено наявність слабого позитивного

кореляційного зв'язку з рівнем загального холестерину, рівнем тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ, рівнем ХС ЛПНЩ. При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з показниками вуглеводного обміну було встановлено наявність слабого кореляційного зв'язку з показниками короткострокового контролю глікемії - глюкозою і сильного - з показниками довгострокового контролю глюкози - HbA1c. При аналізі кореляційних взаємозв'язків між рівнем фракталкіну і вираженістю ураження коронарних артерій було встановлено наявність вірогідних позитивних кореляційних взаємозв'язків: сильного – між кількістю атеросклеротичних бляшок коронарних судин, середнього – між кількістю уражених судин, кількістю уражених сегментів коронарних артерій, слабого – з кількістю уражених проксимальних, середніх, дистальних сегментів, кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій.

**Висновки.** Результати проведеного дослідження демонструють вплив на рівень фракталкіну віку, тривалості ІХС, показників метаболічного статусу і контролю глікемії, абдомінального ожиріння. Підвищення рівню фракталкіну асоційовано з більш несприятливим перебігом атеросклеротичного процесу. В ході дослідження продемонстровано вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої на тлі супутнього ЦД і абдомінального ожиріння.

**Ключові слова:** фракталкін, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна дисфункція.

### **Abstract**

**The purpose of research** – to evaluate the association fractalkine level with modifiable and non-modifiable factors of cardiovascular risk, and the severity of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

**Materials and Methods:** 131 patients with coronary artery disease (CAD) were examined. Depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n = 61) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. Also in all patients were

evaluated anthropometric indicators, the levels of fractalkine, indexes of lipid and carbohydrate metabolism.

**Results:** The study found that patients with CAD both with concomitant T2DM or without had increased levels of fractalkine significantly compared with the control group. In patients with hemodynamically significant stenosis, diffuse coronary lesions with concomitant T2DM and without had significantly higher fractalkine levels. In assessing the relationship fractalkine with non-modifiable risk factors there were established the presence of a weak correlation with age, unreliable weak correlation with experienced of T2DM, no statistically significant average correlation with experience of CAD. In assessing the relationship fractalkine with anthropometric indices there were established the presence of a weak correlation with weight, the volume of the thighs, the ratio of waist size and hip and average positive correlation with a volume of waist, which confirms the fact that the abdominal obesity increases the synthesis of fractalkine adipocytes. In assessing the relationship fractalkine with lipid metabolism it was found the presence of a weak correlation with total cholesterol, triglycerides, VLDL, the level of LDL cholesterol. In assessing fractalkine relationships with indicators of carbohydrate metabolism has been established the presence of a weak correlation with the index of short-term glycemic control - glucose and secondary with an indicator of long-term glucose control - HbA1c. The analysis of correlations between the level of fractalkine and severity of CAD has been established the existence of significant correlations: strong - between the amount of atherosclerotic plaques of coronary vessels, the middle - between the number of affected vessels, the number of diseased coronary artery segments, weak - the number of lesions of the proximal middle and distal segments, the number of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries.

**Conclusions.** Results of the study demonstrate the impact on the level of fractalkine age, duration of CAD, metabolic status and indicators of glycemic control, abdominal obesity. Increasing fractalkine level associated with more severe atherosclerotic process. The study shows the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction, especially in patients with concomitant T2DM and abdominal obesity.

**Keywords:** fractalkine, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction.

### **Актуальність дослідження.**

На теперішній час добре відомо, що деякі показники ендотеліальної дисфункції асоціюються з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності у всьому світі, основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження судин, що призводить до виникнення і прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. Актуальним залишається вивчення взаємозв'язів маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, в тому числі, і у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, для яких характерне прискорене прогресування атеросклеротичного процесу [8,11]. За даними Huang Y. та співавт., навіть у пацієнтів з предіабетом є високий кардіоваскулярний ризик, що потребує уточнення патогенетичних механізмів, які лежать у його основі [7].

Сімейство хемокинів в цілому має велике значення в патогенезі ССЗ, так як активує лейкоцити і сприяє їх адгезії до судинної стінки, тобто підсилює запалення в ендотелії, відіграє важливу роль на всіх етапах прогресування ССЗ – від утворення атеросклеротичної бляшки до її розриву [8]. За даними Shah R. та співавт. було показано, що хемокін фракталкін (CX3CL1), джерелом якого є ендотелій, також виробляється жировою тканиною при ожирінні [13, 14]. Він був описаний як багатодомений білок великого розміру, молекулярною масою 95 кДа. Фракталкін виробляється в багаточисельних клітинах, але більш за все - в активованих ендотеліальних клітинах, гладенько-м'язових клітинах і макрофагах [9,12,16].

Фракталкін підсилює міграцію лейкоцитів з кровоносного русла в тканини за рахунок підвищення селектин-опосередкованого зв'язування, викликаючи адгезію і, кінцем кінцем, міграцію лейкоцитів через ендотеліальний простір. Останнім часом в деяких дослідженнях на культурах гладенько-м'язових клітин

продемонстровано, що CX3CL1 має антиапоптичні властивості та впливає на проліферацію гладенько-м'язових клітин [10,16].

На теперішній час недостатньо вивчений взаємозв'язок рівнів хемокіну фракталкіну з модифікованими та немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, а також наявністю і вираженістю атеросклеротичного ураження судин. Відсутні цілеспрямовані дослідження, які б вивчали взаємозв'язок вказаного маркера ендотеліальної дисфункції з показниками атеросклеротичного ураження судин.

**Ціль роботи** – оцінити зв'язок рівня фракталкіну з модифікованими та немодифікованими факторами серцево-судинного ризику та вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин.

#### **Матеріали та методи.**

В умовах кардіологічного відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстренної медичної допомоги і медицини катастроф» м. Харкова було обстежено 131 пацієнт (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік -  $59,6 \pm 9,11$  років. Контрольну групу склали 20 практично здорових добровольців відповідної статі і віку.

Верифікація діагнозу «ІХС, стабільна стенокардія напруги» проводилася на основі клініко-анамнестичного та інструментального досліджень шляхом проведення коронарографії, велоергометрії і холтеровського моніторингу ЕКГ з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007), Асоціації кардіологів України (2011), рекомендацій Робочої групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ІХС від 2008 року Асоціації кардіологів України [4,5]; діагноз ЦД – відповідно класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999) [3, 6,15]. Верифікація діагнозу ЦД 2-го типу засновувалась на визначенні показників вуглеводного обміну (використовувались показники короткострокового та довгострокового вуглеводного балансів - глікемічний профіль і глікозильований гемоглобін, який визначався за допомогою хроматографічного методу). Рівень фракталкіну визначався за допомогою набору реактивів RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США) імуноферментним методом. Оцінка ліпідного обміну (загальні ліпіди, холестерин

ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) (набори реактивів «Das spectrum med», Молдова), коефіцієнт атерогеності розраховували за формулою А.М. Клімова. Проводилася оцінка індексу маси тіла (ІМТ), яка розраховується за формулою Кетле.

Всім пацієнтам проводилась коронарографія правої та лівої коронарних артерій (КА) в стандартних проекціях за допомогою ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В залежності від наявності ЦД 2-го типу хворі на ІХС були розподілені на 2 групи: 1-а група (n= 70) – хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група (n= 61) – хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Перевірка нормальності розподілення проводилась за допомогою критерія Вілкоксона, Колмогорова-Смірнова, Шапіро-Уїлкса. У випадку нормального розподілення використовувались методи параметричної статистики, при ненормальному розподіленні дані оцінювались методами непараметричної статистики [2].

Оцінку достовірності розбіжності між групами при нормальному розподіленні проводили за допомогою t-критерія Стьюдента, у випадку ненормального розподілення - за допомогою U-критерія Манна – Уїтні. Статистично достовірною вважали розбіжність при  $p < 0,05$ . Оцінка кореляцій проводилась за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена R. Порівняння частот наявності чоловіків і жінок в досліджуваних групах здійснювали за допомогою біноміального критерія. Виявлена однорідність груп за статтю.

### **Результати та їх обговорення.**

У пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою контролю були достовірно підвищені рівні фракталкіну ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнтів 1-ої групи в порівнянні з 2-ою групою були достовірно підвищені рівні фракталкіну ( $611,84 \pm 123,94$  пг/мл vs  $495,36 \pm 95,56$  пг/мл;  $p_{12} = 0,00001$ ) (Табл.1).

Табл.1. Оцінка рівнів фрактакіну у хворих на ІХС в порівнянні з контрольною групою.

Групи Показник	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1 група (n <sub>1</sub> =70)	2 група (n <sub>2</sub> =61)
Рівень фракталкіну, пг/мл	384±69,86	611,84±123,94*/#	495,36±95,56##

Примітка: кількісні змінні представлені як M±SD. Розбіжність в порівнянні величиною показника у пацієнтів 2-ої групи статистично достовірна: \* p =0,00001. Розбіжність в порівнянні величиною показника у пацієнтів контрольної групи статистично достовірна: # p=0,00001; ## p=0,00001.

При оцінці показників фракталкіну у пацієнтів 1-ої групи виявлено його достовірне підвищення у осіб з гемодинамічно значущими стенозами КА в порівнянні з особами 1-ої групи без гемодинамічно значущих стенозів (630,22±135,46 пг/мл vs 562,53±66,24 пг/мл; p=0,0413). У осіб 2-ої групи з гемодинамічно значущими стенозами КА також було відмічене статистично значиме підвищення рівня фракталкіну при більшій вираженості атеросклеротичного процесу в КА в порівнянні з особами 2-ої групи без гемодинамічно значущих стенозів (514,66±80,88 пг/мл vs 430,57±114,58 пг/мл; p=0,0026).

Також нами були проаналізовані рівні фракталкіну у пацієнтів з ІХС в залежності від наявності дифузного ураження КА. Рівень фракталкіну у осіб з наявністю дифузного ураження КА був достовірно вище, ніж у осіб без дифузного ураження коронарних судин – у пацієнтів 1-ої групи з дифузним ураженням КА достовірно вище, ніж у осіб 1-ої групи без дифузного ураження КА (657,57±131,53 пг/мл vs 543,25±69,65 пг/мл; p=0,0001), у пацієнтів 2-ої групи з дифузним ураженням КА достовірно вище, ніж у пацієнтів 2-ої групи без дифузного ураження КА (558,50±44,12 пг/мл vs 485,83±97,81 пг/мл; p=0,044).

При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з немодифікованими факторами ризику було встановлено наявність слабого кореляційного зв'язку з віком (R=0,25; p=0,002), недостовірно – зі стажем ЦД (R=0,11; p=0,19), статистично значимим кореляційним зв'язком середньої сили - зі стажем ІХС (R=0,49; p<0,00001) (Табл.2).

Табл.2. Оцінка кореляційних взаємозв'язків між немодифікованими факторами серцево-судинного ризику і рівнем фракталкіну (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R).

Критерій	Вік, років	Стаж ІХС, років	Стаж ЦД, років
Фракталкін, пг/мл	R=0,25 p=0,002	R=0,49 p<0,00001	R=0,11 p=0,19

При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з антропометричними показниками було встановлено наявність слабого кореляційного зв'язку з вагою (R=0,30; p=0,0001), співвідношенням об'єму талії та стегон (R=0,45; p<0,0001), середнього - з об'ємом талії (R=0,69; p<0,00001) (що підтверджує думку, що при абдомінальному ожирінні збільшується синтез фракталкіну адіпоцитами), а також середній кореляційний зв'язок з об'ємом стегон (R=0,53; p<0,0001) (Табл.3.).

Табл.3. Оцінка кореляційних взаємозв'язків між антропометричними показниками і рівнем фракталкіну (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R).

Вага	0,30 p=0,0001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,22 p=0,01
Об'єм талії, см	0,69 p<0,0001
Об'єм стегон, см	0,53 p<0,0001
Об'єм талії / Об'єм стегон	0,45 p<0,0001

При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з показниками вуглеводного обміну було встановлено наявність слабого кореляційного зв'язку з показником короткострокового контролю глікемії - глюкозою (R=0,36; p<0,00001) та середньої сили - з показником довгострокового контролю глюкози - HbA1c (R=0,64; p<0,00001) (Табл.4.).

При оцінці взаємозв'язків фракталкіну з показниками ліпідного обміну було встановлено наявність слабого кореляційного зв'язку з рівнем загального холестерину (R=0,28; p=0,0004), рівнем тригліцеридів (R=0,21; p=0,009), ХС ЛПДНЩ (R=0,28; p=0,0005), рівнем ХС ЛПНЩ (R=0,13; p=0,1) (Табл.4.).

Табл.4. Оцінка кореляційних взаємозв'язків між рівнем фракталкіну і модифікованими факторами серцево-судинного ризику (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R).



Критерій	Фракталкін, пг/мл (Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, R)
Глюкоза, ммоль/л	0,36 p<0,00001
HbA1c, %	0,64 p<0,00001
Загальний холестерол, ммоль/л	0,28 p=0,0004
Тригліцериди, ммоль/л	0,21 p=0,009
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,08 p>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,28 p=0,0005
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,13 p=0,1

При аналізі кореляційних взаємозв'язків між рівнем фракталкіну і вираженістю ураження КА було встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків: сильного – між кількістю атеросклеротичних бляшок коронарних судин ( $R=0,70$ ;  $p<0,00001$ ), середньої сили – між кількістю уражених судин ( $R=0,69$ ;  $p<0,00001$ ), кількістю уражених сегментів КА ( $R=0,68$ ;  $p<0,00001$ ), слабкого – між кількістю уражених проксимальних сегментів ( $R=0,44$ ;  $p<0,00001$ ), середніх сегментів ( $R=0,44$ ;  $p<0,00001$ ), дистальних сегментів ( $R=0,46$ ;  $p<0,00001$ ), кількістю гемодинамічно значущих стенозів КА ( $R=0,54$ ;  $p<0,00001$ ).

Табл.4. Оцінка кореляційних взаємозв'язків між рівнем фракталкіну та вираженістю ураження коронарних артерій (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R).

Критерій	Фракталкін, пг/мл (Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, R)
Кількість атеросклеротичних бляшок коронарних судин	0,70*
Кількість уражених судин	0,69*
Кількість уражених сегментів КА	0,68*
Кількість уражених проксимальних сегментів	0,44*
Кількість уражених середніх сегментів	0,44*

Кількість уражених дистальних сегментів	0,46*
Кількість гемодинамічно незначущих стенозів КА	0,15**
Кількість гемодинамічно значущих стенозів КА	0,54*

Примітка: \* всі розбіжності в групах достовірні -  $p < 0,00001$ ; \*\* розбіжності в групі недостовірні -  $p > 0,05$ .

### **Висновки.**

Таким чином, отримані дані свідчать про зв'язки рівня фракталкіну з модифікованими і немодифікованими факторами серцево-судинного ризику, вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин, особливо у хворих на ЦД 2-го типу і абдомінальне ожиріння.

Результати проведеного дослідження демонструють вплив на рівень фракталкіну віку, тривалості перебігу ІХС, показників метаболічного статусу і контролю глікемії, абдомінального ожиріння. Підвищення рівня фракталкіну асоційовано з більш несприятливим перебігом атеросклеротичного процесу. Під час дослідження показано вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої на фоні супутнього ЦД і абдомінального ожиріння. В дослідженні чітко продемонстровано тенденції несприятливого перебігу атеросклеротичного процесу у пацієнтів з ІХС на тлі більш вираженої дисфункції ендотелію. За впливом на рівень фракталкіну модифіковані фактори серцевого ризику мають більше значення, ніж немодифіковані, що необхідно брати до уваги з метою покращання первинної профілактики атеросклеротичного ураження судин, серцево-судинних подій і розробки ефективних терапевтичних стратегій. Визначення рівня фракталкіну має важливе значення в діагностиці гемодинамічно значущих стенозів КА, дифузного ураження коронарного русла.

### **Список літератури**

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.

2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледощук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6–70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
8. Ikejima H. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka et al. // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74. – P.337–345.
9. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. – 2011. – Vol.118. – e156–e167.
- 10.Liu H. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2010. – Vol. 24. – P.17–24.
- 11.Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R.

- Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.191. – P.211–9.
- 12.Maegdefessel L. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig, et al.// *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. –P.849–857.
- 13.Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al.// *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P.2297–2305.
- 14.Shah R. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson et al.// *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P.1512–1518.
- 15.Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.
- 16.White G.E. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John, C. Whatling, W.L. McPheat, D.R. Greaves // *Cardiovascular Research*. –2010. – Vol. 85. – P.825–835.

### **Згідно з вимогами Scopus.**

1. Biduchak AS, Shkrobanets ID, Leonets SI. Epidemiolohichni osoblyvosti khvorob systemy krovoobihu v Ukraini i Chernivetskii oblasti. [Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskii region]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2013; 17(3): 100-103. Ukrainian

2. Moskalenko VF, Hulchii OP, Holubchikov MV, Liedoshchuk BO, Liekhan VM, Ohniev VA, Lytvynova LO, Maksymenko OP, Tonkovyd OB, authors; Moskalenko VF, editor. Biostatystyka. [Biostatistics]. K.: Knyha plus, 2009. 184 p. Ukrainian
3. EASD/ESC. Rekomendatsyy po dyabetu, predyabetu y serdechno-sosudystim zabolevanyiam. [Recommendations for management of diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Rosyyskiy kardyolohycheskyi zhurnal. 2014; 107 (3): 6 – 70. Russian
4. Stabilna ishemichna khvoroba sertsia: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Stable ischemic heart disease: adapted, evidence based, clinical guidelines]. K: 2016. 177 p. Ukrainian
5. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152. [Order of MOH Ukraine from 02.03.2016 № 152.] Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: Stabilna ishemichna khvoroba sertsia. [Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: Stable ischemic heart disease]. 61 p. Ukrainian
6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.12.2012 №1118. [Order of MOH Ukraine from 21.12.2012 №1118]. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: tsukrovyi diabet 2 typu. [Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: type 2 diabetes]. 115 p. Ukrainian
7. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W. [Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis]. Annals of Medicine. 2014; 46: 684–692. English
8. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H. [Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris]. Circulation Journal. 2010; 74: 337–345. English
9. Kim KW, Vallon-Eberhard A, Zigmond E, Farache J, Shezen E, Shakhar G, Ludwig A, Lira SA, Jung S. [In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine]. Blood. 2011; 118: 156–e167. English

- 10.Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. [Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010; 24: 17–24. English
- 11.Maas R, Quitzau K, Schwedhel E. [Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia *Atherosclerosis*]. 2007; 191: 211–9. English
- 12.Maegdefessel L, Schlitt A, Pippig S. [Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects]. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 849–857. English
- 13.Poupel L, Boissonnas A, Hermand P, Dorgham K. [Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*]. 2013; 33: 2297–2305. English
- 14.Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF. [Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes]. *Diabetes*. 2011; 60: 1512–1518. English
- 15.American Diabetes Association. [Standards of medical care in diabetes — 2016]. *Diabetes Care*. 2016; 39 (1): 1–109. English
- 16.White GE, Tan TC, John AE, Whatling C, McPheat WL, Greaves DR. [Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling]. *Cardiovascular Research*. 2010; 85: 825–835. English